



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

11 JUNE 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74^e ANNÉE • 11 JUIN 1999

Pneumococcal vaccines

WHO position paper

The World Health Organization (WHO), through its department of vaccines and other biologicals (VAB) already offers information and recommendations on the vaccines represented in the Expanded Programme on Immunization (EPI). According to its global mandate, VAB is now assuming an extended normative role in this field, and is issuing a series of regularly updated position papers on other vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination for individual protection, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to the national programmes, but is not emphasized in this policy document. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts inside and outside WHO, and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

Summary and conclusions

Pneumococcal diseases are a major public health problem all over the world. The etiological agent, *Streptococcus pneumoniae* (the pneumococcus) is surrounded by a polysaccharide capsule. Differences in the composition of this capsule permit the serological differentiation between about 90 capsular types, some of which are frequently associated with pneumococcal disease, others rarely. Invasive pneumococcal infections include pneumonia, meningitis and febrile bacteremia; among the common non-invasive manifestations are otitis media, sinusitis and bronchitis. At least 1 million children die of pneumococcal

Les vaccins antipneumococciques

Note d'information de l'OMS

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose déjà, à travers son département des vaccins et autres produits biologiques (VAB) des informations et des recommandations sur les vaccins utilisés dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV). Conformément à son mandat mondial, le département assume désormais un rôle normatif élargi dans ce domaine, et publie une série de notes d'information régulièrement actualisées sur d'autres vaccins et associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes d'information porteront essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; l'utilisation limitée de la vaccination aux fins de protection individuelle, telle qu'elle se pratique essentiellement dans le secteur privé, peut compléter utilement les programmes nationaux, mais n'est pas visée par ce type de document. Les notes d'information résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins respectifs et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre de spécialistes, à l'OMS et à l'extérieur, et sont destinées principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs de programmes de vaccination. Mais les notes d'information peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques.

Résumé et conclusions

Les infections pneumococciques constituent un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire. L'agent étiologique, *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque) est entouré d'une capsule polysaccharidique. Les différences dans la composition de cette capsule permettent de distinguer sérologiquement environ 90 types capsulaires, dont un certain nombre sont souvent liés à une infection pneumococcique, et d'autres plus rarement. Parmi les types invasifs d'infections pneumococciques, on peut citer les pneumonies, les méningites et les bactériémies fébriles; parmi les types non invasifs courants, les otites moyennes, les sinusites et les bronchites. Les infections pneumococciques tuent au moins 1 million

CONTENTS

Pneumococcal vaccines	
WHO position paper	177
Influenza	184
Rabies information	184
Diseases subject to the Regulations	184

SOMMAIRE

Les vaccins antipneumococciques	
Note d'information de l'OMS	177
Grippe	184
Information sur la rage	184
Maladies soumises au Règlement	184

disease every year, most of these being young children in developing countries. In the developed world, elderly persons carry the major disease burden. Conditions associated with increased risk of serious pneumococcal disease include HIV infection, sickle-cell anaemia and a variety of chronic organ failures. Vaccination is the only available tool to prevent pneumococcal disease. The recent development of widespread microbial resistance to essential antibiotics underlines the urgent need for more efficient pneumococcal vaccines.

Immunity following pneumococcal disease is directed primarily against the capsular serotype involved. The currently licensed pneumococcal vaccine is based on the 23 most common serotypes, against which the vaccine has an overall protective efficacy of about 60%-70%. Children aged <2 years, and persons suffering from various states of immunodeficiency, for example HIV infection, do not consistently develop immunity following vaccination, thus reducing the protective value of the vaccine in some major target groups for pneumococcal disease. However, in the healthy elderly population the polysaccharide vaccine provides relatively efficient protection against invasive pneumococcal disease.

Extensive clinical trials are now under way with a new generation of pneumococcal vaccines. These protein-polysaccharide combinations, known as conjugate vaccines, contain 7-11 selected polysaccharides bound to a protein carrier, and induce a T-cell dependent immune response. These vaccines are likely to be protective even in children aged <2 years, and may reduce pneumococcal transmission through a herd effect.

The currently licensed pneumococcal polysaccharide vaccine has been shown to protect adults and children aged >2 years against invasive pneumococcal infection, and its use is recommended for adults and children at high risk of pneumococcal disease. Such groups include splenectomized patients and persons with chronic organ failure or sickle-cell disease, and the elderly population.

HIV-infected persons are at high risk of invasive pneumococcal disease. The protective efficacy of the vaccine in this population is currently being evaluated.

The use of the vaccine in children aged <2 years and pregnant women remains controversial and requires further study.

Due to reduced immunogenicity and unclear efficacy in children aged <2 years, the current polysaccharide vaccine is not recommended for routine immunization of children in this age group. Unfortunately, this excludes the most important target group for pneumococcal vaccines, namely the youngest children in developing countries.

In view of the potential public health impact of successful vaccines against pneumococcal disease, WHO considers the development of safe, efficient and appropriately priced pneumococcal conjugate vaccines a matter of highest priority. Detailed planning for their use is possible only when the results of protective efficacy trials are available. In the meantime, more information on the epidemiology and burden of pneumococcal disease is urgently required, in particular from developing countries.

d'enfants chaque année, dont une majorité dans des pays en développement. Dans le monde développé, ces maladies pèsent surtout sur les personnes âgées. Au nombre des états pathologiques comportant un risque accru d'infections pneumococciques graves figurent l'infection à VIH, la drépanocytose et divers types d'insuffisances chroniques. La vaccination est la seule arme dont on dispose pour éviter les infections pneumococciques. Devant l'apparition, ces derniers temps, d'une résistance généralisée des agents infectieux aux principaux antibiotiques, il devient nécessaire de mettre au point sans délai des vaccins antipneumococciques plus efficaces.

L'immunité consécutive à une infection pneumococcique est principalement dirigée contre le sérotype capsulaire en cause. Le vaccin antipneumococcique actuellement homologué est basé sur les 23 sérotypes les plus courants, contre lesquels le vaccin présente une efficacité protectrice globale d'environ 60%-70%. Les enfants de <2 ans et les personnes qui se trouvent dans divers états d'immunodéficience, par exemple par suite d'une infection à VIH, n'acquièrent pas systématiquement une immunité antipneumococcique après la vaccination, ce qui réduit la protection conférée par le vaccin chez certains des principaux groupes exposés aux infections pneumococciques. Toutefois, chez les personnes âgées en bonne santé, le vaccin polysidique assure une protection relativement efficace contre les infections pneumococciques invasives.

Des essais cliniques à grande échelle sont actuellement en cours afin d'expérimenter une nouvelle génération de vaccins antipneumococciques. Il s'agit d'associations protéine-polyoside, connues sous le nom de vaccins conjugués, qui contiennent 7-11 polyosides bien déterminés fixés sur un support protéique et qui induisent une réponse immunitaire dépendant des cellules T. Ces vaccins devraient avoir un effet protecteur même chez les enfants de <2 ans et être capables de réduire la transmission du pneumocoque par un effet d'immunité de groupe.

Le vaccin antipneumococcique polysidique actuellement homologué s'est révélé capable de protéger les adultes et les enfants de >2 ans contre les infections pneumococciques invasives, et il est recommandé de l'administrer aux adultes et aux enfants très exposés au risque d'infection pneumococcique. Il s'agit en particulier de malades ayant subi une splénectomie et de sujets présentant une insuffisance chronique ou une drépanocytose, ainsi que des personnes âgées.

Les porteurs du VIH sont exposés à un risque élevé d'infection pneumococcique invasive. On procède actuellement à l'évaluation de l'efficacité protectrice du vaccin dans cette population.

L'administration du vaccin aux enfants de <2 ans et aux femmes enceintes reste controversée et demande à être étudiée plus avant.

En raison de sa moindre immunogénicité et des incertitudes concernant son efficacité réelle chez les enfants de <2 ans, le vaccin polysidique actuel n'est pas recommandé pour la vaccination systématique des enfants appartenant à cette tranche d'âge. Malheureusement, cela exclut le groupe le plus important à vacciner contre les infections pneumococciques, à savoir les enfants en bas âge des pays en développement.

En raison de l'impact que pourrait avoir sur la santé publique un vaccin efficace contre les infections pneumococciques, l'OMS estime qu'il est de toute première priorité de mettre au point un vaccin conjugué antipneumococcique qui soit sans danger, efficace et au juste prix. On ne pourra planifier son utilisation dans le détail que lorsqu'on connaîtra les résultats des essais destinés à évaluer son effet protecteur. Dans l'intervalle, il est nécessaire d'obtenir dans les meilleurs délais davantage d'informations sur l'épidémiologie des infections pneumococciques et la charge qu'elles représentent, en particulier dans les pays en développement.

Background

Public health impact

Infections caused by pneumococci are a major cause of morbidity and mortality all over the world. Pneumonia, febrile bacteremia and meningitis are the most common manifestations of invasive pneumococcal disease, whereas bacterial spread within the respiratory tract may result in middle-ear infection, sinusitis or recurrent bronchitis. Compared with invasive disease, the non-invasive manifestations are usually less severe, but considerably more common. Thus, in the United States alone, 7 million cases of otitis media are attributed to pneumococci each year. Although all age groups may be affected, the highest rate of pneumococcal disease occurs in young children and in the elderly population. In addition, persons suffering from a wide range of chronic conditions and immune deficiencies are at increased risk. In developing countries infants aged <3 months are at particularly high risk, especially for pneumococcal meningitis.

In spite of the importance of pneumococcal disease, there is a scarcity of information on disease burden, particularly from developing countries. This is partly due to the inherent problem of obtaining an etiological diagnosis in cases of pneumonia. However, based on available data, acute respiratory infections kill an estimated 2.6 million children aged <5 years annually. The pneumococcus causes over 1 million of these deaths, most of which occur in developing countries, where the pneumococcus is probably the most important pathogen of early infancy. In Europe and the United States, pneumococcal pneumonia is the most common community-acquired bacterial pneumonia, estimated to affect approximately 100 per 100 000 adults each year. The corresponding figures for febrile bacteremia and meningitis are 15-19 per 100 000 and 1-2 per 100 000, respectively. The risk for one or more of these manifestations is much higher in infants and elderly people. Even in economically developed regions, invasive pneumococcal disease carries high mortality; for adults with pneumococcal pneumonia the mortality rate averages 10%-20%, whilst it may exceed 50% in the high-risk groups. Pneumonia is by far the most common cause of pneumococcal death worldwide.

The pathogen

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive encapsulated coccus. Based on differences in the composition of the polysaccharide capsule, about 90 serotypes are identified. This capsule is an essential virulence factor. The majority of pneumococcal disease in infants is associated with a small number of these serotypes, which may vary by region. Current data suggest that the 11 most common serotypes cause at least 75% of invasive disease in all regions. Pneumococci are transmitted by direct contact with respiratory secretions from patients and healthy carriers. Although transient nasopharyngeal colonization rather than disease is the normal outcome of exposure to pneumococci, bacterial spread to the sinuses or the middle ear, or bacteremia following penetration of the mucosal layer, may occur in persons susceptible to the involved serotype. Pneumococcal resistance to essential antimicrobials such as penicillins, cephalosporins and macrolides is a serious and rapidly increasing problem worldwide. Facilities for laboratory diagnosis of *S. pneumoniae*,

Considérations générales

Impact sur la santé publique

Les infections pneumococciques sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans l'ensemble du monde. Les pneumonies, les bactériémies fébriles et les méningites sont les manifestations les plus courantes des infections pneumococciques invasives, l'invasion, quand elle se limite aux voies respiratoires, pouvant se traduire par une infection de l'oreille moyenne, une sinusite ou une bronchite à répétition. Les pneumocoques non invasifs donnent lieu à des manifestations cliniques généralement moins graves mais beaucoup plus fréquentes. Ainsi, rien qu'aux Etats-Unis, 7 millions de cas d'otite moyenne sont attribués chaque année au pneumocoque. Si toutes les tranches d'âge peuvent être touchées, c'est chez les enfants en bas âge et les personnes âgées que l'on note la proportion la plus élevée d'infections pneumococciques. En outre, les personnes qui souffrent d'infections chroniques très diverses ou d'immunodéficience sont davantage exposées au risque. Dans les pays en développement, les nourrissons de <3 mois sont particulièrement exposés, surtout à la méningite pneumococcique.

Malgré l'importance des infections pneumococciques, on ne dispose que d'informations fragmentaires sur la charge de morbidité qu'elles représentent, en particulier pour les pays en développement. Cela tient en partie au problème fondamental de l'établissement d'un diagnostic étiologique dans les cas de pneumonie. Quoi qu'il en soit, en se fondant sur les données disponibles, on évalue à 2,6 millions le nombre d'enfants de <5 ans qui meurent chaque année d'une infection respiratoire aiguë. Le pneumocoque est responsable de plus de 1 million de ces décès, pour la plupart dans des pays en développement où la bactérie est probablement le germe le plus meurtrier chez les enfants en bas âge. En Europe et aux Etats-Unis, la pneumonie pneumococcique est la pneumonie bactérienne qui se contracte le plus facilement au sein de la communauté, puisqu'on estime qu'elle touche chaque année environ 100 adultes pour 100 000, les chiffres correspondants pour la bactériémie fébrile et la méningite étant respectivement 15-19 pour 100 000 et 1-2 pour 100 000. Le risque de contracter une ou plusieurs de ces maladies est beaucoup plus élevé chez les nourrissons et les personnes âgées. Même dans les régions économiquement développées, la mortalité des infections pneumococciques invasives est élevée. Chez l'adulte, le taux de mortalité de la pneumonie pneumococcique est de 10%-20% et peut dépasser 50% dans les groupes à haut risque. La pneumonie est de loin la cause la plus fréquente de décès par infection pneumococcique dans le monde.

L'agent pathogène

Streptococcus pneumoniae est un coque encapsulé Gram-positif. Selon les différences de composition de la capsule polysaccharidique, on distingue environ 90 sérotypes. Cette capsule est un facteur de virulence essentiel. La majorité des infections pneumococciques du nourrisson est imputable à un petit nombre d'entre eux, qui peuvent varier d'une région à l'autre. Les données actuelles donnent à penser que les 11 sérotypes les plus courants sont à l'origine d'au moins 75% des infections invasives dans l'ensemble des régions. Le pneumocoque se transmet par contact direct avec les sécrétions respiratoires des malades et des porteurs sains. En cas d'exposition à des pneumocoques, l'issue normale est une colonisation nasopharyngée passagère plutôt qu'une maladie, mais il arrive que les bactéries envahissent les sinuses ou l'oreille moyenne, ou qu'il se produise une bactériémie par suite de la pénétration de la muqueuse lorsque le sujet est réceptif aux sérotypes en cause. La résistance qu'opposent les pneumocoques aux antibiotiques majeurs tels que les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides pose un problème grave qui gagne rapidement l'ensemble du monde. Les laboratoires ordinaires de microbiologie clinique

based on growth in traditional culture media, are available in laboratories for routine clinical microbiology, whereas serotyping is performed only in reference laboratories.

Protective immune response

Protective immunity is mainly dependent upon type-specific, anticapsular antibodies, although serological correlates of immunity are poorly defined. The polysaccharide capsule antigens do not regularly elicit protective levels of antibodies in children aged <2 years, and in individuals with advanced immunological impairments. Furthermore, the polysaccharides do not induce immunological memory, which is required for subsequent booster responses. The spectrum of prevailing capsular types varies with age, time and geographical region, although common serotypes are consistently identified throughout the world. The currently licensed polyvalent pneumococcal vaccine contains antigens from 23 of the serotypes that most commonly cause invasive disease worldwide.

Justification for vaccine control of pneumococcal disease

Pneumococcal disease leads to a wide range of important human pathologies, from common upper respiratory tract infections to severe invasive manifestations such as pneumonia, meningitis and septicemia, and is a major public health problem all over the world. In developed countries this disease burden is carried mainly by the elderly population; in developing countries mostly by the youngest children. With increasing sophistication of life-saving medical technology, and with increasing life expectancy, pneumococcal disease is becoming more common, and more costly to society. Except for vaccines, no public health measures are likely to have any significant impact on the incidence of this disease. Increasing pneumococcal resistance to essential antimicrobial drugs, and the ease with which resistant strains are spread all over the world, underline the importance of control through vaccination.

The currently available polyvalent pneumococcal vaccine has an average protective efficacy for the serotypes included of about 60%-70%. This vaccine is of documented value for protection against invasive pneumococcal disease in immunocompetent elderly people living in institutions, as well as in asplenic and sickle-cell patients. At least in the United States the cost-effectiveness of a widespread vaccination programme for patients having had pneumonia, at risk of developing pneumonia, or aged 65 years and above, has been documented. However, the duration of protection in elderly and immunocompromised target groups is relatively short. Infants respond poorly to this vaccine. Also, the vaccine has no significant effect on nasopharyngeal carriage, and hence induces no herd effect. These important shortcomings underline the need for developing improved pneumococcal vaccines.

Conjugate pneumococcal vaccines are now undergoing clinical trials in various parts of the world, and the first phase 3 trial in the United States with one of these vaccines showed a high degree of efficacy against invasive pneumococcal disease (defined as blood or CSF culture-positive

dispositif de moyens permettant d'identifier *S. pneumoniae* sur la base de la croissance de la bactérie dans des milieux de culture traditionnels, mais un sérotypage ne peut être pratiqué que dans des laboratoires de référence.

Réponse immunitaire protectrice

L'immunité protectrice est essentiellement le fait des anticorps anticapsulaires spécifiques de type, encore que les corrélats sérologiques de l'immunité soient plutôt mal définis. Les antigènes polysaccharidiques de la capsule ne suscitent pas systématiquement des titres d'anticorps protecteurs chez les enfants de <2 ans, ni chez les sujets dont les défenses immunitaires sont sérieusement compromises. En outre, les polysaccharides ne font pas apparaître la mémoire immunitaire qui est nécessaire pour obtenir une réponse lors des rappels ultérieurs. La gamme des types capsulaires les plus répandus varie en fonction de l'âge, de l'époque et de la zone géographique, mais les sérotypes courants se retrouvent régulièrement un peu partout dans le monde. Le vaccin antipneumococcique polyvalent actuellement homologué contient les antigènes de 23 des sérotypes les plus fréquemment à l'origine d'infections invasives dans l'ensemble du monde.

Raison d'être de la vaccination contre les infections pneumococcales

Les infections pneumococcales sont à l'origine d'un grand nombre de pathologies importantes chez l'homme, qui vont d'infections banales des voies respiratoires supérieures à des manifestations invasives graves telles que pneumonie, méningite ou septicémie, et elles posent donc un problème majeur de santé publique dans l'ensemble du monde. Dans les pays développés, elles déterminent une charge de morbidité qui pèse surtout sur les personnes âgées, alors que dans les pays en développement les infections pneumococcales touchent essentiellement les enfants en bas âge. Avec l'amélioration incessante des techniques médicales salvatrices et l'accroissement de l'espérance de vie, les infections pneumococcales se banalisent et leur coût pour la société augmente. À l'exception des vaccins, il n'existe pas de mesures de santé publique qui puissent avoir un impact significatif sur l'incidence de ces infections. L'augmentation de la résistance des pneumocoques aux principaux anti-infectieux et la facilité avec laquelle les souches résistantes se propagent à travers le monde mettent en relief la nécessité de lutter contre ces maladies par la vaccination.

Le vaccin antipneumococcique polyvalent actuellement disponible possède une efficacité protectrice d'environ 60%-70% vis-à-vis des sérotypes qu'il contient. Son efficacité protectrice contre les infections pneumococcales invasives est attestée chez les personnes âgées immunocompétentes vivant en institution, de même que chez les malades splénectomisés ou porteurs d'une drépanocytose. La rentabilité d'une vaccination généralisée des malades ayant déjà fait une pneumonie, exposés au risque de pneumonie, ou encore âgés de 65 ans et plus, est attestée, tout au moins aux États-Unis. Toutefois, la durée de la protection conférée aux personnes âgées et aux sujets immunodéprimés est relativement courte. Les nourrissons réagissent mal à ce vaccin. Par ailleurs, le vaccin n'a pas d'effets sensibles sur le portage nasopharyngé et, par conséquent, il ne produit pas d'immunité de groupe. Ces inconvénients importants soulignent la nécessité de mettre au point de meilleurs vaccins antipneumococcales.

Les vaccins antipneumococcales conjugués sont actuellement soumis à des essais cliniques dans diverses régions du monde, et lors du premier essai de phase 3 effectué aux États-Unis, l'un de ces vaccins s'est révélé très efficace contre une infection pneumococcique invasive (définie par une hémoculture ou une culture de

cases). It is likely that conjugate vaccines will overcome most of the problems inherent in the polysaccharide vaccine. As compared with the polysaccharide vaccine, the conjugate vaccines have a greater potential to control pneumococcal disease, regardless of age, including control of the serotypes most commonly responsible for resistance against multiple antimicrobials.

Pneumococcal vaccines

The currently licensed vaccine

The polyvalent polysaccharide vaccine contains per dose (0.5 ml) 25 micrograms of purified capsular polysaccharide from each of the 23 capsular types of *S. pneumoniae* that together account for most cases (90%) of serious pneumococcal disease in Western industrialized countries. The marketed versions of this vaccine are almost identical. Relatively good antibody responses (60%-70%) are elicited in most healthy adults during the 2-3 weeks following a single intramuscular or subcutaneous dose of this vaccine. The immune response is unreliable in children aged <2 years, and in immunocompromised individuals. Following the vaccination of pregnant women, antibodies are transferred both via the placenta and in the breast milk. However, it is not yet documented that maternal vaccination actually protects newborn infants against pneumococcal disease.

The polyvalent polysaccharide vaccine is recommended for selected groups aged >2 years with increased risk of pneumococcal disease. Such groups include healthy elderly people (>65 years old), particularly those living in institutions, and patients suffering from chronic organ failure, diabetes or certain immunodeficiencies. The vaccine has little protective efficacy in some important high-risk groups for pneumococcal disease, such as persons suffering from recurrent otitis media, haematological malignancies or chronic alcoholism. Revaccination after 3-6 years may be considered in certain high-risk groups such as patients with asplenia or nephrotic syndrome, where immunity following vaccination is known to decline rapidly.

Adverse reactions include some soreness at the site of injection and, more rarely, low-grade fever. Revaccination within less than 3 years may cause these reactions to become more severe, and is therefore not recommended in immunocompetent persons.

Candidate pneumococcal vaccines

Several manufacturers are in the process of developing pneumococcal vaccines based on the conjugation of selected capsular polysaccharides to a protein carrier, such as a bacterial toxoid. The protein carriers induce a T-cell dependent immune response to the polysaccharides, leading to immunological memory and boosting upon repeated injection. As the current polysaccharide vaccines may also be used to boost the response to the conjugates, the combined use of these vaccines may be a future cost-saving option. The conjugate vaccines that are currently in advanced stages of development contain 7-11 capsular serotypes, representing the most common causes of invasive pneumococcal disease in children. Significant immunological competition between the antigens included has not been observed. As with polysaccharide vaccines, the conjugate vaccines induce protection only against the serotypes involved; however, higher antibody levels are achieved,

LCR positive). Il est probable que ces vaccins conjugués permettront de résoudre la plupart des problèmes que pose le vaccin polysidique. Comparativement au vaccin polysidique, les vaccins conjugués permettent d'envisager une meilleure maîtrise des infections pneumococciques, quel que soit l'âge, notamment en ce qui concerne les sérotypes qui font le plus souvent preuve d'une résistance à de multiples anti-infectieux.

Vaccins antipneumococciques

Le vaccin actuellement homologué

Dans chaque dose (0,5 ml) de vaccin polysidique polyvalent, il y a 25 microgrammes de polyside capsulaire purifié provenant de chacun des 23 sérotypes capsulaires de *S. pneumoniae* globalement responsables de la plupart des cas (90%) d'infection pneumococcique grave dans les pays occidentaux industrialisés. Les différentes versions commercialisées de ce vaccin sont pratiquement identiques. Une seule injection intramusculaire ou sous-cutanée suscite dans les 2-3 semaines et chez la plupart des adultes en bonne santé une réponse en anticorps relativement bonne (60%-70%). Chez les enfants de <2 ans et les sujets immunodéprimés, la réponse immunitaire n'est pas fiable. Chez la femme enceinte, les anticorps suscités par la vaccination passent chez l'enfant par le placenta et le lait maternel. On ne sait toutefois pas encore si la vaccination maternelle protège vraiment le nouveau-né contre les infections pneumococciques.

Le vaccin polysidique polyvalent est recommandé pour certains groupes de population âgés de >2 ans et présentant un risque accru d'infection pneumococcique. Ces groupes sont constitués de personnes âgées en bonne santé (>65 ans), en particulier celles qui vivent en institution, et de malades souffrant de divers types d'insuffisance chronique, de diabète ou de certaines immunodéficiences. Chez certains groupes importants courant un risque élevé d'infection pneumococcique, le vaccin n'est guère efficace: personnes souffrant d'otites moyennes à répétition, d'affections hématologiques malignes ou d'alcoolisme chronique. On peut envisager une revaccination au bout de 3-6 ans chez certains groupes à haut risque tels que les sujets splénectomisés ou présentant un syndrome néphrotique dont on sait que l'immunité postvaccinale décroît rapidement.

Parmi les effets secondaires indésirables, on peut citer un certain endolorissement au point d'injection et plus rarement une fièvre. La revaccination dans un délai inférieur à 3 ans peut provoquer des réactions plus sérieuses et elle n'est donc pas recommandée chez les personnes immunocompétentes.

Vaccins antipneumococciques candidats

Plusieurs producteurs sont actuellement en train de mettre au point des vaccins antipneumococciques reposant sur la conjugaison de certains polysides capsulaires à un support protéique comme, par exemple, une anatoxine bactérienne. Ce support protéique induit, vis-à-vis des polysides, une réponse immunitaire dépendant des cellules T qui conduit à l'apparition d'une mémoire immunitaire et à un renforcement de l'immunité en cas d'injections répétées. Étant donné que les vaccins polysidiques actuels peuvent également être utilisés pour stimuler la réponse aux vaccins conjugués, une utilisation conjointe de ces vaccins peut à l'avenir constituer une option économique. Les vaccins conjugués qui en sont actuellement à un stade avancé de développement contiennent 7-11 sérotypes capsulaires qui représentent les pneumocoques invasifs les plus fréquents responsables d'affections chez l'enfant. On n'a pas observé de compétition immunologique importante entre les antigènes qui les composent. Comme dans le cas du vaccin polysidique, les vaccins

and the conjugates elicit an immune response more efficiently in infants and in immunodeficient persons. Several candidate conjugate vaccines have successfully passed the development phases dealing with safety and immunogenicity, and results from the first efficacy trial of a conjugate vaccine in infants show excellent protection against invasive disease. In analogy with the Hib vaccines, pneumococcal conjugate vaccines have been shown not only to protect against invasive disease, but also to suppress nasopharyngeal carriage of the pathogen. Therefore, these vaccines could possibly prevent even non-invasive pneumococcal disease and reduce bacterial transmission in the community. Such a herd effect would add considerable value to the conjugate vaccines.

At least theoretically, there is a possibility that large-scale use of the conjugate vaccines may result in a shift in prevailing serotypes from those affected by the vaccines to currently less prevalent serotypes. This possibility deserves careful observation, and is one of the reasons why alternative strategies to the development of a pneumococcal vaccine, such as the common protein antigen approach, should be actively pursued. Theoretically, such common antigens could induce universal protection against pneumococcal disease, regardless of the serotype involved.

General WHO position on new vaccines

Vaccines for large-scale public health use should:

- (1) meet the quality requirements as defined in the current WHO policy statement on vaccine quality;¹
- (2) be safe and have a significant impact on the actual disease in all target populations;
- (3) if intended for infants or young children, be easily adapted to schedules and timing of the national childhood immunization programmes;
- (4) not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- (5) be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- (6) be appropriately priced for different markets.

WHO position on pneumococcal vaccines

The polysaccharide vaccine

The safety of the current polysaccharide vaccines in older children and non-pregnant adults is well documented. In developed countries they have proved effective against serious pneumococcal disease in children aged >2 years, and in some of the adult and elderly populations known to be at particular risk from this disease. The main indication for use of the polysaccharide vaccines is protection of healthy elderly people, particularly those living in institutions, patients with chronic organ failure or particular immunodeficiencies, and prevention of subsequent pneumococcal infection in patients recovering from proven or

conjugués ne protègent que contre les sérotypes qu'ils contiennent, mais ils suscitent des titres d'anticorps plus élevés et une meilleure réponse immunitaire chez les nourrissons et les sujets immunodéficients. Plusieurs vaccins conjugués candidats ont passé avec succès les phases de développement relatives à leur innocuité et à leur pouvoir immunogène, et les résultats du premier essai d'efficacité d'un vaccin conjugué montrent qu'il confère aux nourrissons une excellente protection contre les infections pneumococciques invasives. Comme dans le cas des vaccins anti-*Haemophilus influenzae* b, les vaccins antipneumococciques conjugués se sont révélés capables de protéger non seulement contre les infections invasives, mais également de supprimer le portage nasopharyngé. Par conséquent, ces vaccins pourraient peut-être même prévenir une infection pneumococcique non invasive et réduire la transmission bactérienne au sein de la communauté. Cet effet d'immunité de groupe conférerait un avantage considérable aux vaccins conjugués.

Il est possible, théoriquement du moins, que l'utilisation à grande échelle des vaccins conjugués modifie la répartition des sérotypes les plus courants au détriment de ceux qui sont visés par le vaccin et en faveur de sérotypes moins fréquemment rencontrés. Cette possibilité mérite une étude minutieuse et c'est une des raisons pour lesquelles il faut continuer à développer activement d'autres stratégies de vaccination antipneumococcique, comme celle dite de l'antigène protéique commun. Théoriquement, ces antigènes communs devraient pouvoir induire une protection universelle contre toutes les infections pneumococciques, quel que soit le sérotype en cause.

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent:

- 1) satisfaire aux normes de qualité définies dans le document d'information de l'OMS sur la qualité des vaccins;¹
- 2) être sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- 3) s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantile;
- 4) ne pas interférer avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- 5) être formulés de façon à tenir compte des problèmes techniques habituellement rencontrés, par exemple concernant la réfrigération et le mode de conservation;
- 6) être vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

Position de l'OMS sur les vaccins antipneumococciques

Le vaccin polysidique

L'innocuité des vaccins polysidiques actuels est parfaitement attestée chez les grands enfants et les adultes, à l'exception des femmes enceintes. Dans les pays développés, ils se révèlent efficaces contre les infections pneumococciques graves chez les enfants de >2 ans et chez certains groupes d'adultes ou de personnes âgées exposés à un risque particulier. La principale indication des vaccins polysidiques est la protection des personnes âgées, en particulier celles qui vivent en institution, des malades présentant diverses insuffisances chroniques ou certaines immunodéficiences ainsi que la prévention des infections pneumococciques pouvant survenir chez des malades qui se remettent d'une pneumonie

¹ Document WHO/VSQ/GEN/96.02 available from the VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

¹ Document WHO/VSQ/GEN/96.02 disponible auprès du Centre de documentation VAB, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

assumed pneumococcal pneumonia, and in children at high risk of disease, such as splenectomized children and those with sickle-cell disease.

The almost complete lack of information on the burden of pneumococcal disease among adults and the elderly population in developing regions illustrates the urgent need for further epidemiological and disease-burden studies on pneumococcal disease. Properly designed phase 3 trials may provide information both on efficacy and disease burden.

The polysaccharide vaccine has not been used in developing countries where much of the pneumococcal disease burden is found in the age group <2 years. Due to poor immune response in children aged <2 years, the polysaccharide vaccine is not recommended for routine use in national childhood immunization programmes. The possibility that the vaccine may provide some protection to newborn infants through systematic immunization of pregnant women is currently being investigated.

Candidate pneumococcal vaccines

Based on immunological considerations and the results of safety, immunogenicity and efficacy trials, the conjugate vaccines are likely to be more efficient than the polysaccharide vaccine for the prevention of pneumococcal disease in children.

pneumococcique attestée ou supposée, ainsi que chez les enfants très exposés au risque d'infection pneumococcique tels que ceux qui ont subi une ablation de la rate ou qui présentent une drépanocytose.

L'absence presque complète d'information sur la charge de morbidité due aux infections pneumococciques chez les adultes et la population âgée des régions en développement montre qu'il est nécessaire d'entreprendre sans délai des études plus approfondies sur l'épidémiologie et la charge morbide des infections pneumococciques. Des essais de phase 3 bien conçus devraient permettre d'obtenir des renseignements à la fois sur l'efficacité du vaccin et sur la charge de morbidité.

Le vaccin polysaccharidique n'est pas utilisé dans les pays en développement où une grande partie de la charge de morbidité due aux infections pneumococciques pèse sur les <2 ans. En raison de la faible réponse immunitaire que ce vaccin suscite chez les <2 ans, le vaccin polysaccharidique n'est pas recommandé pour une utilisation systématique dans les programmes nationaux de vaccination infantile. On étudie actuellement la possibilité d'une protection qui serait conférée par ce vaccin aux nouveau-nés grâce à la vaccination systématique des femmes enceintes.

Vaccins antipneumococciques candidats

D'après certaines considérations immunologiques et en fonction des résultats des essais d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité, les vaccins conjugués semblent être plus efficaces que le vaccin polysaccharidique pour la prévention des infections pneumococciques de l'enfant.

Electronic publication of the *Weekly epidemiological record*

As of January 1996, the *Weekly epidemiological record* (WER) has been available free of charge in electronic format on the Internet. To access the electronic edition users must have Internet access and software which provides access to the World Wide Web (WWW).

Issues of the WER are available in Adobe™ Acrobat™ portable document format (.pdf). To view the WER, the program Acrobat™ Reader¹ is required. Different versions of this program are available free of charge for most operating systems.

Each .pdf file represents a single issue of the WER and is named according to the volume and issue number. For example, the file *wer7120.pdf* contains the WER volume 71, number 20.

Where to obtain the WER through Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) E-MAIL LIST: An automatic service is available for receiving notification of the contents of the WER and short epidemiological bulletins. To subscribe, send an e-mail message to majordomo@who.ch. The subject field may be left blank and the body of the message should contain only the line **subscribe wer-reh**. Subscribers will be sent a copy of the table of contents of the WER automatically each week, together with other items of interest.

¹ Acrobat™ Reader is available on the Internet from Adobe™ Inc; WWW Server at <http://www.adobe.com/Adobe/AdobeWWW.html>.

Publication électronique du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*

Depuis janvier 1996, la version électronique du *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH) est disponible gratuitement sur Internet. Pour accéder à cette version électronique du REH, il suffit de disposer d'un accès au réseau Internet et d'un logiciel permettant d'accéder au *World Wide Web* (WWW).

Chaque numéro du REH est disponible au format .pdf (*portable document format*) de Adobe™ Acrobat™. Pour accéder au REH, il faudra disposer du programme Acrobat™ Reader¹. Ce programme, distribué gratuitement, est disponible pour la plupart des systèmes d'exploitation.

Chaque fichier .pdf correspond à un numéro complet du REH et est nommé en conséquence. Ainsi, le fichier contenant le numéro 20, volume 71, du REH sera nommé *wer7120.pdf*.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: À l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Par courrier électronique: Un service automatique de distribution du sommaire du REH et de brefs bulletins épidémiologiques est disponible par courrier électronique. Pour s'abonner à ce service, il suffit d'envoyer un message à l'adresse suivante: majordomo@who.ch. Le champ «Objet» peut être laissé vide et, dans le corps du message, il suffit de taper **subscribe wer-reh**. Les abonnés recevront chaque semaine une copie du sommaire du REH, ainsi que d'autres informations susceptibles de les intéresser.

¹ Acrobat™ Reader est distribué sur Internet par Adobe™ Inc., à l'adresse Web suivante: <http://www.adobe.com/Adobe/AdobeWWW.html>.

Influenza

Chile (27 May 1999).¹ An increase in the number of influenza A and B cases has been reported since the last week of April. Most cases were in children. Influenza A viruses were of the subtype A(H3N2) and of the A/Sydney/05/97-like strain.

Uruguay (5 June 1999). A local outbreak of influenza-like illness occurred during the first week of May, but no influenza viruses were reported.

¹ See No. 20, 1999, p. 162.

Rabies information

Monthly or weekly results of web literature searches (e.g. MEDLINE) on rabies and other infectious diseases can be obtained through the following homepage: <http://www.amedeo.com/medicine/rab.htm>. If you do not have access to the world wide web but would be interested in receiving once-monthly an e-mail with abstracts of most recent publications on rabies prevention and control in humans and animals, please e-mail to Bernd.Sebastian.Kamps@Amedeo.com. Please provide your e-mail address, name, country and city of residence.

Grippe

Chili (27 mai 1999).¹ Une augmentation des cas de grippe A et B a été signalée depuis la dernière semaine d'avril. La plupart des cas étaient chez des enfants. Les virus grippaux A étaient du sous-type A(H3N2) et de souche analogue à A/Sydney/05/97.

Uruguay (5 juin 1999). Une flambée locale de syndromes grippaux s'est produite pendant la première semaine de mai, mais aucun virus grippal n'a été signalé.

¹ Voir N° 20, 1999, p. 162.

Information sur la rage

Des résultats mensuels ou hebdomadaires de recherches par l'intermédiaire du web (par exemple MEDLINE) au sujet de la rage et d'autres maladies infectieuses sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.amedeo.com/medicine/rab.htm>. Si vous n'avez pas accès au web mais désirez recevoir une fois par mois un e-mail donnant des résumés des publications les plus récentes concernant la prévention et la lutte contre la rage chez les humains et les animaux, veuillez envoyer un e-mail à Bernd.Sebastian.Kamps@Amedeo.com. Prière d'indiquer votre adresse e-mail, votre nom, pays et lieu de résidence.

Health administrations are reminded that under the provisions of Article 3 of the International Health Regulations they should notify the Organization *within 24 hours* of being informed that the first case of a disease subject to the Regulations has occurred in their territory. The infected area should be notified within the subsequent 24 hours if not already communicated.

Il est rappelé aux administrations sanitaires qu'aux termes de l'article 3 du Règlement sanitaire international elles doivent adresser une notification à l'Organisation *dans les 24 heures*, dès qu'elles sont informées qu'un premier cas d'une maladie soumise au Règlement a été signalé dans une zone de leur ressort. Dans les 24 heures qui suivent, elles adressent notification de la zone infectée si elle n'a pas encore été communiquée.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

Notifications received from 4 to 10 June 1999

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received,
i – imported, r – revised, s – suspect

Cholera • Choléra

Africa • Afrique

	C	D
Madagascar	25.V-5.VI	
.....	544	16

Asia • Asie

	C	D
Hong Kong		6.VI
Special Administrative Region of China		
Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine		
.....	1i	0

Notifications reçues du 4 au 10 juin 1999

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles,
i – importé, r – révisé, s – suspect

Plague • Peste

Americas • Amériques

	C	D
United States of America – Etats-Unis d'Amérique		25.V
<i>Colorado State</i>		
Larimer County	1	1

Asia • Asie

	C	D
Kazakhstan		4.VI
<i>PreAral-Karakum Autonomous Region</i>		
Aral'sk District	1	0

WWW access: <http://www.who.int/wer>
E-Mail: send message **subscribe wer-reh** to majordomo@who.int
Telex: 415416 **Fax:** (41-22) 791 41 98
Price of the Weekly epidemiological record
Annual subscription Sw. fr. 230.–

Accès WWW: <http://www.who.int/wer>
Courrier électronique: envoyer message **subscribe wer-reh** à majordomo@who.int
Télex: 415416 **Fax:** (41-22) 791 41 98
Prix du Relevé épidémiologique hebdomadaire
Abonnement annuel Fr. s. 230.–